Aus der IV. medizinischen Universitäts-Klinik im Städt. Krankenhaus Moabit

Ueber die Wirkung von Salyrgan auf den Cholesterinspiegel im Serum

---

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelm-Universität zu Berlin

Von

Judith Maria Rüger

Tag der Promotion: 15. 6. 1933

101

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Gocht

Referent: Geh. Med. Rat Prof. G. Klemperer
Korreferent: Prof. Goldscheider

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem Vater

Das Cholesterin, eine hochmolekulare Verbindung (Molekulargewicht 386,35) der hydroaromatischen Reihe, die bei hohem Druck und hoher Temperatur in Kohlenwasserstoffe zerfällt, ist unentbehrlicher Bestandteil des tierischen Körpers, der im Gesamtstoffwechsel wie im intermediären Stoffwechsel eine Rolle spielt.

1770 wurde es als chemischer Stoff von Poulletier de la Sage entdeckt. Conradi (1775 Jena) und Gren (1778 Halle) machten es zum Thema ihrer Dissertationsschriften. Einzelne Arbeiten des vorigen Jahrhunderts beschäftigen sich mit ihm: Es gelingt, das Cholesterin in die Reihe der Sterine einzuordnen, seine chemischen und physikalischen Eigenschaften zu entdecken, Methoden zu seinem Nachweis auszuarbeiten.

Mit den Fortschritten der Kenntnis über den Stoffwechsel und mit dem Interesse an dessen Problemen setzt zu Beginn des Jahrhunderts eine Hochflut von klinischen Arbeiten über das Cholesterin ein, die freilich neben experimentell erwiesenen Tatsachen eine große Menge von Hypothesen enthalten.

Grundlegend sind die Arbeiten der Chemiker wie Windaus, Mauthner und Suida, Abderhalden über das auch jetzt noch ungelöste Problem der Molekularstruktur des Cholesterins. Weiter beschäftigen sich in zahlreichen Schriften Wieland, Aschoff, Bang, Thannhauser, Beumer, auf französischer Seite Laroche, Chauffard und Grigaut damit.

Chemisch sprechen wir das Cholesterin als zyklischen, ungesättigten, einwertigen, sekundären Alkohol an, der zu den Sterinen gehört. Die im Pflanzenreich vorkommenden Sterine nennt man Phytosterine, die im Tierreich (bei Vertebraten, Mollusken und Würmern) Zoosterine. Das Sterin höherer Tiere ist das Cholesterin:

farblose, geruchlose, sich fettig anfühlende monokline Tafeln, deren Winkel und Ränder ausgebrochen erscheinen;

unlöslich in Wasser, Alkalien und verdünnten Mineralsäuren;

leichtlöslich in Chloroform, Essigäther und Benzol; schwerer in Aceton, Aethyl- und Methylalkohol;

nachzuweisen durch Farbreaktionen:

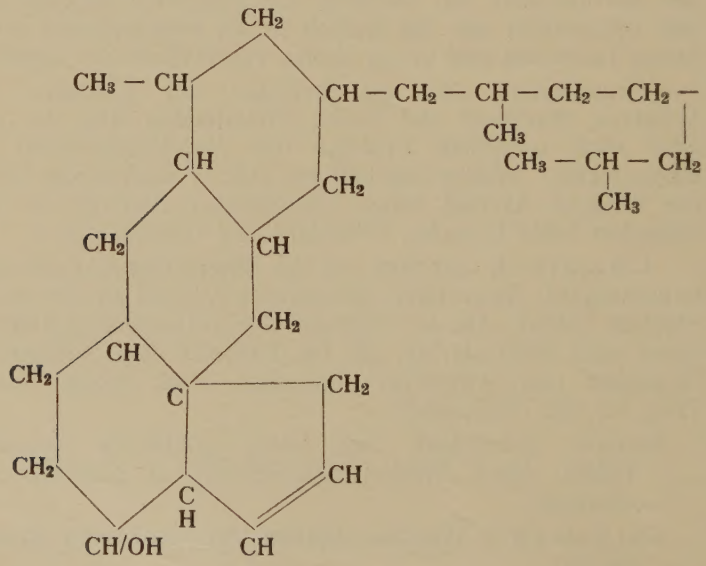
1. Salkowski-Reaktion,
2. Liebermann-Burchards-Reaktion,
3. quantitativ nach Windaus durch Fällung mit Digitonin.

Die Bruttoformel des Cholesterins bestimmt Windaus mit C_{27} H_{46} O, Mauthner und Suida mit C_{27} H_{44} O.

Von der Konstitution des Moleküls ist experimentell erwiesen:

1. daß der Sauerstoff in einer Hydroxyl-Gruppe gebunden ist, denn C_{27} H_{46} O liefert Ester mit organischen und unorganischen Säuren, die für Alkohole charakteristisch sind,
2. das Vorkommen einer Alkohol-Gruppe in sekundärer Stellung, denn C_{27} H_{46} O bildet beim Oxydieren ein Keton, das Cholestenon,
3. das Vorhandensein einer Doppelbindung, denn C_{27} H_{46} O addiert zwei Atome Chlor, Wasserstoff oder Brom.

Man wußte aber lange nicht, wo der Alkohol verankert ist und wo die Doppelbindung sitzt. Hier setzen die Arbeiten von Windaus ein, der feststellt, daß Hydroxyl-Gruppe und Doppelbindung in zwei verschiedenen Ringen liegen, die einen hydrierten Indenring bilden, in weiteren Arbeiten ermittelt er, ausgehend von den Arbeiten von Diels und Abderhalden, die Stellung der Ringe zueinander. Windaus gibt dafür folgende Strukturformel an:



Cholesterin

C_{27} H_{46} O

Das Cholesterin kommt in allen tierischen Geweben und Flüssigkeiten[1]) vor, besonders reichlich in der weißen Substanz des Gehirns, in der Galle und in den roten Blutkörperchen. Hier findet es sich in freier Form, während es sonst neben seinen Estern angetroffen wird; und zwar ist das Verhältnis des freien Cholesterin: Ester fast wie 1 : 3. Dieses Verhältnis ändert sich unter pathologischen Verhältnissen zugunsten des freien Cholesterins.

Wir beziehen täglich eine gewisse Menge tierischen und pflanzlichen Cholesterins (letzteres als Isomer des Cholesterins) aus unseren Nahrungsstoffen[2]). Im Körper finden wir nur Cholesterin, so daß man annehmen muß, daß der menschliche Körper die Fähigkeit besitzt, eine Umlagerung des Phytosterin vorzunehmen; wo das geschieht, ob schon im Darm oder erst im intermediären Stoffwechsel, ist nicht bekannt. Vielleicht wird das pflanzliche Cholesterin gar nicht resorbiert, sondern als Koprosterin (Hydrierung durch Bakterienwirkung) in den Faeces ausgeschieden. Wie Versuche von Beumer zeigen, geht die Ausscheidung des Cholesterin bei konstantem Körpergewicht der Cholesterinaufnahme parallel, wird aber sehr leicht (im Krankheitsfalle immer) übertroffen. Also eine negative Bilanz. Man ist gezwungen, nach einer endogenen Cholesterinquelle zu suchen. Und wir nehmen an, daß der Körper zu einer Synthese imstande ist. Den Ort und das Material der Synthese kennen wir nicht.

Das durch die Nahrung aufgenommene Cholesterin gelangt, ebenso wie das durch die Galle ausgeschiedene, in den Dünndarm. Daß es resorbiert werden kann, ist erwiesen durch den Versuch am Kaninchen, bei dem durch fortgesetzte Cholesterinzufuhr eine Hypercholesterinämie zu erzeugen ist. Die Resorption ist an bestimmten Bedingungen geknüpft:

---

[1]) Vorkommen von Cholesterin im menschlischen Körper in frischer Substanz:

Gehirn	3,07 %
Brücke	4,03 %
Niere	0,2 %
Nebenniere	0,4 %
Galle	0,25—0,66 %
Blut	4,23 %.

[2]) Cholesteringehalt der täglichen Nahrung:

Gemischte	Nahrung für Erwachsene	0,20—0,36 g
fettarme	Nahrung für Erwachsene	0,03—0,1 g
fettreiche	Nahrung für Erwachsene	—1,4 g.

Cholesteringehalt von Nahrungsmitteln:

Milch	0,01 %	Ei	0,24 %
Fleisch	0,04—0,08 %	Butter	0,18 %
Mehl	0,008 %	Reis	0,02 %.

resorbiert wird nur Cholesterin, nicht seine Ester. Also müssen die aufgenommenen Ester aufgespalten werden. Eine spezifische Esterase kennen wir nicht. Das spaltende Ferment ist wohl im Duodenalsaft, wirksam kann es nur bei gelösten Cholesterinestern sein. Das gegebene vorhandene Lösungsmittel ist Galle und Fett. „Fett bahnt dem Cholesterin den Weg" (Hoppe-Sayler).

Nicht resorbiertes Cholesterin finden wir als Koprosterin in den Faeces wieder; aber wir wissen nicht, ob alles Koprosterin ausgeschieden wird. Es besteht die Möglichkeit, daß das durch Bakterien-Einwirkung reduzierte Cholesterin als Koprosterin resorbiert wird. Das resorbierte Cholesterin gelangt über den Ductus thoracicus in die Blutbahn und hierdurch in Gewebe und Organe und kann hier gespeichert werden.

Im Blut ist es der ständige Begleiter des Fettes. Nach Verfütterung erscheint es als Fettsäureester; darum erzielt man auch durch künstliche Anreicherung des Blutes mit Cholesterin einen Anstieg von Fett und umgekehrt.

Der Normalwert des Cholesterins im Blut schwankt zwischen 130—170 ‰ (Bang). Nach anderen Autoren liegen die Werte etwas höher, doch ist dies in der Methode zur quantitativen Bestimmung des Cholesterin begründet. Wir haben bei unseren Bestimmungen ausschließlich die Autenrieth-Funkmethode benutzt. Die Menge des Cholesterin im Blut hängt von verschiedenen Faktoren ab:

1. Von der Aufnahme der Nahrung bzw. deren Fettreichtum oder -armung (Bang, Sakai, Rosenthal und Patrocek),
2. Schwangerschaft (physiologische Erhöhung) (Neumann),
3. Hunger (Leupold),
4. Gallenausscheidung (Grigaut),
5. Krankheiten.

Eine gewisse Menge von Cholesterin ist stabil und wird nicht angegriffen, d. h. niemals tritt ein völliges Verschwinden von Blutcholesterin ein (Leupold).

Eine Verarmung des Blutes an Cholesterin finden wir bei haemolytischen Ikterus und fast bei allen Infektionskrankheiten.

Eine Vermehrung des Blutcholesterins, also eine Hypercholesterinämie finden wir bei allen Erkrankungen, bei denen ein Fett-Transport aus den Depots stattfindet, z. B. bei Kachexie, Tuberkulose, Diabetes (Thannhauser). Ferner finden wir eine pathologische Hypercholesterinämie als Symptom, (denn ein pathogenetischer Faktor ist das Cholesterin nach Thannhauser nicht) bei Stoffwechselerkrankungen, z. B. Lipoidnephrose, bei Lebererkrankungen und bei Arteriosklerose (Stepp).

Die Ursache der Vermehrung des Blutcholesterins erklärt Schönheimer in einer neuen Arbeit durch die Unfähigkeit des Darms, Koprosterin auszuscheiden, so daß dieses wieder dem intermediären Stoffwechsel zugeführt wird.

Experimentell ist eine Erhöhung des Blutcholesterins durch parenterale Eiweißinjektion (Gappe), durch Fettfütterung (Sakai, Pribram, Grigaut, et L'Huillier) vorübergehend auch durch Nebennierenexzision (Chauffard, Guy Laroche et Grigaut) zu erreichen.

Die Erniedrigung des normalen Wertes im Serum gelingt für kurze Zeit (bis 75 Minuten) durch Einspritzen von Adrenalin und Atropin (Devenargas) oder Salzsäureinjektion in das Duodenum (letzteres nur im Tierversuch, Abelous und Soula).

Eine pathologische Hypercholesterinämie zu beeinflussen, d. h. den Wert zum Sinken zu bringen, ist bis jetzt weder im Tierversuch noch beim Menschen gelungen.

Wir untersuchten nun eine Reihe von verschiedenen Hypercholesterinämien und beobachteten die Einwirkung des zu therapeutischen Zwecken gegebenen Salyrgans*) auf den Cholesterinspiegel.

In seinem Buch über Nierenerkrankung schreibt Volhard in dem Abschnitt über Behandlung der Nephrose, daß das (bei der Nephritis besser zu vermeidende) Salyrgan bzw. Quecksilber bei der Nephrose unbedenklich und mit großem Erfolg angewendet werde. Er teilt dann zur Bestätigung seiner Anschauung Fälle von Großmann, Saxl und Becker, Nonnenbruch (zitiert) mit.

Wir beobachteten nun selbst einen Fall von luischer Lipoidnephrose.

1. Fall: Krankengeschichte der H. G., 30 Jahre, Ehefrau.
Familien-Anamnese: Vater an Nierenleiden gestorben.
Eigen-Anamnese: Als Kind Masern, 1928 Blinddarmreizung, 1929 Mumps.
Seit Winter 1930/31 Atemnot, Anschwellung der Füße, deshalb am 22. April 1931 Aufnahme ins Krankenhaus Moabit.
Status praesens: Gesichtszyanose, Knöchelödem, geringe Verbreiterung der rechten und linken Herzgrenze, leises systolisches Geräusch, betonte zweite Töne.

*) Salyrgan: Komplexe Verbindung von Salicylallylamid-Hg. und essigsauren Natrium (neben Novasurol und kampfersauren Hg.), Diureticum aus der Reihe der organischen Quecksilberverbindungen.

R. R. 110/65 mm Hg., Wa.-Reaktion, ++++, Rest-N. 25,2 mg %. Albumen bis 3 1/4 ‰, Lipoide im Urin. Klinische Diagnose: Luische Lipoidnephrose. Therapie: Hydrag. ung. ciner. (Schmierkur).
Verlauf:

Datum	Cholesterinwert im Serum	Hydrag. ung. cin.	Bemerkungen
14. 5. 1931	—	4 g	starke Oedeme an den Unterschenkeln
15. 5. 1931	—	4 g	
16. 5. 1931	0,386 %	4 g	
vom 16. — 20. 5.	—	20 g	
21. 5. 1931	0,300 %	—	gute Diurese, Esbach — 2 ‰
vom 21. 5. — 1. 6.	—	40 g	Oedeme sind zurückgegangen
1. 6. 1931	0,152 %	—	Esbach — 4 1/2 ‰, schlechte Diurese
vom 1. 6. — 10. 6.	—	40 g	Oedeme fast ganz verschwunden
10. 6. 1931	0,265 %	—	Esbach 1 ‰

Patientin verläßt das Krankenhaus. Nach der Entlassung fühlte sich Patientin bis Anfang Mai 1932 ganz wohl (im September 1931 Suicid-Versuch mit Petroleum, nur wenige Stunden bewußtlos gewesen). Am 26. Mai 1932 Wiedereinlieferung ins Krankenhaus Moabit.

Status bei Einlieferung: Zyanose, starke Oedeme an beiden Unterschenkeln.

R. R. 110/70 mm Hg., Wa.-Reaktion ++++, Albumen 1 ‰, Lipoide im Urin, Rest-N. 32,2 mg %.

Oedeme gehen bei Ruhe zurück.

Datum	Cholesterinwert im Serum	Hydrag. ung. cin.	Bemerkungen
30. 5. 1932	0,250 %	—	Lipoide +, Esbach 2 ‰
5. 6. — 10. 6.	—	20 g	
10. 6. 1032	0,388 %	—	Lipoide +, Esbach 4 ‰
10. 6. — 17. 7.	—	100 g	gute Diurese

Während der Behandlung schwankend zwischen 1—10 ‰ Eiweiß. Gebessert entlassen.

Wir sehen, daß unter der Behandlung mit Quecksilber die Oedeme ausgeschwemmt wurden, die Albuminurie stark

zurückging und das Allgemeinbefinden sich so weit besserte, daß Patientin das Krankenhaus verlassen konnte. Diese Wirkung der Quecksilberbehandlung sehen wir auch bei der zweiten Krankenhausbehandlung. Geheilt war weder die Lues, (denn die Patientin hatte bei der Entlassung noch eine positive Wa.-Reaktion), noch die luische Organerkrankung, denn die Lipoidausscheidung der Nieren und die Albuminurie bestanden weiter. Aber zahlenmäßig verfolgen konnten wir eine Einwirkung von Quecksilber auf den Cholesterinwert im Serum.

Er war in diesem Fall bei Beginn der Behandlung erhöht, 0,386% (die Norm liegt zwischen 0,140 bis 0,180%). Diese Hypercholesterinämie entspricht dem Symptombild einer luischen Lipoidnephrose. Dieselbe sank während der Schmierkur deutlich ab, und zwar bei der ersten Schmierkur parallel gehend mit dem klinischen Bild. Einer Besserung des Allgemeinzustandes entsprach einem Sinken des Cholesterinspiegels im Serum.

Es interessiert nun, ob dieses Sinken des Cholesterinwertes einer spezifischen Einwirkung des Quecksilbers auf die Lues entspricht und ob man die Senkung in direkten Zusammenhang mit der Besserung des klinischen Bildes bringen kann.

Wir untersuchten deshalb Fälle von Lipoidnephrose, bei denen eine luische Aetiologie nicht nachweisbar, bzw. auszuschließen war. In allen Fällen wurde Salyrgan gegeben.

2. Fall: K u r t U., 27 Jahre.

Familien-Anamnese: o. B.
Eigen-Anamnese: Als Kind Masern.
Seit Anfang 1931 bemerkt Patient Dickerwerden der Beine, hat Schmerzen im Rücken und fühlt sich müde und schwach.
21. 6. 1931 Einlieferung ins Krankenhaus.
Status praesens: starke Oedeme, Albuminurie, Lipoide im Urin, R. R. 130/65 mm Hg. Wa.-Reaktion negativ.

Datum	Cholesterin im Blutserum	Eiweiß im Blutserum	Na. Cl. im Blutserum	Salyrgan	Besondere Bemerkungen
25. 6. 31	0,224%	—	—	—	—
4. 7. 31	—	—	—	2 cbcm	starke Diurese
6. 7. 31	—	—	—	2 cbcm	starke Diurese, Oedeme zurückgegangen
7. 7. 31	0,196%	8,6%	0,652%	—	Patient verläßt gebessert das Krankenhaus

3. Fall: Krankengeschichte Rosa S., 13 Jahre.

Familien-Anamnese: o. B.

Eigen-Anamnese: Mit 5 Jahren Masern, Halsentzündung, mit 7 Jahren Mandeloperation mit starker Nachblutung. Seit 1925 Herzbeschwerden, am 23. Mai 1931 Aufnahme ins Krankenhaus Moabit.

Status praesens: Starke Oedeme, systolisches Geräusch über allen Ostien, Ascites.

Senkung der roten Blutkörperchen: 78 : 110.

R. R. 120/85 mm Hg., Rest-N. 35,0 mg %, Albumen bis 15 ‰, Lipoide im Urin, Urinmengen zwischen 200 und 300 cbcm, konzentriert bis 1033. Wa.-Reaktion: Negativ.

Datum	Cholesterin im Blutserum	Eiweiß im Blutserum	Na. Cl. im Blutserum	Salyrgan	Bemerkungen
5. 5. 31	0,224 %	—	—	—	—
12. 5. 31	—	—	—	1 cbcm	12 ‰ Eiweiß
13. 5. 31	—	—	—	1 cbcm	—
15. 5. 31	—	—	—	1 cbcm	hochgradige Oedeme
16. 5. 31	—	—	—	1 cbcm	—
18. 5. 31	0,148 %	—	—	—	—
19. 5. 31	—	—	—	1 cbcm	—
20. 5. 31	—	—	—	½ cbcm	2½ ‰ Eiweiß
21. 5. 31	0,152 %	—	—	—	Gesichtsödem geringer, 10½ ‰ Eiweiß
22. 5. 31	Exitus letalis. Sektion verweigert				

4. Fall: Krankengeschichte Felix P., 53 Jahre.

Familien-Anamnese: o. B.

Eigen-Anamnese: Masern, Scharlach, Diphtherie, Lungenentzündung, Furunkulose.

Seit 1930 Eiweiß im Urin, Schmerzen in der Nierengegend. August 1931 erstmalig Oedeme an den Unterschenkeln. 10. November 1931 Aufnahme ins Krankenhaus Moabit.

Status praesens: Starke Oedeme an den Unterschenkeln, an Penis und Hodensack.

Senkung der roten Blutkörperchen 73 : 120.

R. R. 145/98 mm Hg., Wa.-Reaktion negativ, Rest-N. 33,6 mg, Ambard-K. 0,57, Albumen 10 ‰, Lipoide im Urin.

Klinische Diagnose: Lipoidnephrose.

Datum	Cholesterin im Blutserum	Eiweiß im Blutserum	Na. Cl. im Blutserum	Salyrgan	Bemerkungen
10. 11. 31	0,230 %	6,2 %	0,640 %	2 cbcm	10 ‰ Albumen
17. 11. 31	—	—	—	2 cbcm	starke Diurese, 1 ‰ Albumen
21. 11. 31	—	—	—	2 cbcm	starke Diurese, 4 1/2 ‰ Albumen
24. 11. 31	—	—	—	2 cbcm	starke Diurese, 10 ‰ Abszeß am linken Unterschenkel
27. 11. 31	0,224 %	5,7 %	0.633 %	—	
28. 11. 31	—	—	—	2 cbcm	9 1/2 ‰ Albumen
2. 12. 31	—	—	—	2 cbcm	schlechte Diurese, 1 ‰ Albumen
5. 12. 31	—	—	—	2 cbcm	3/4 ‰ Albumen
8. 12. 31	—	—	—	2 cbcm	schlechte Diurese, 4 ‰ Albumen
11. 12. 31	—	—	—	2 cbcm	schlechte Diurese, 6 ‰ Albumen
18. 12. 31	—	—	—	2 cbcm	Oligurie, 11 ‰
22. 12. 31	0,146 %	6,14 %	0,640 %	—	
2. 1. 32	Exitus letalis				

Sektions-Diagnose: Lipoidnephrose, Erysipel am linken Unterschenkel, Bronchopneumonie.

Im 2. Falle sinkt die Hypercholesterinämie von 0,224% auf einen beinahe normalen Cholesterinspiegel von 0,196% ab. Gleichzeitig starke diuretische Wirkung des Salyrgan und Besserung des allgemeinen Zustandes.

Im 3. Falle sinkt der erhöhte Cholesterinspiegel von 0,224% auf 0,148%, ohne daß das Salyrgan eine diuretische Wirkung hat. Dabei sichtliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes bis zum Exitus letalis.

Im 4. Falle sinkt der Cholesterinspiegel von 0,230% bis 0,146% ab; anfangs diuretische Salyrganwirkung vorhanden, im weiteren Verlaufe Oligurie. Auch hier erreicht der Cholesterinspiegel kurz vor dem Exitus seinen niedrigsten Wert.

Ferner haben wir in diesem Fall auch das Verhalten von Serum-Eiweiß und Kochsalz beobachtet. Eiweiß und Kochsalzwerte steigen und sinken gemeinsam; aber nicht im Zusammenhang mit der Veränderung des Cholesterinspiegels.

Es zeigt sich also, daß Quecksilber bzw. Salyrgan auch auf nicht luische Lipoidnephrosen bessernd wirken kann (Fall 2), daß es aber in allen Fällen einen Einfluß auf den Cholesterinwert im Serum hat.

Wir untersuchten weiter einen Fall von pathologischer Hypercholesterinämie bei chronischer Nephritis mit nephro-

tischem Einschlag. Wir achteten auf die Einwirkung des zur Entwässerung gegebenen Salyrgan auf Cholesterin-, Eiweiß- und Na.Cl.-Spiegel im Serum.

5. Fall: Hermann M., 31 Jahre, Eisenbahnarbeiter.

Familien-Anamnese: o. B.

Eigen-Anamnese: Masern, Keuchhusten, Influenza, Lungenentzündung, Magengeschwür.

Seit 1930 Kreuzschmerzen, Kopfschmerzen, Anschwellung der Beine. 22. 6. 1931 Aufnahme ins Krankenhaus.

Status praesens: Bleichheit, Oedeme.
R. R. 185/90 mm Hg., Rest-N. 30,0 mg %, Wa.-R.: —, Lipoide, Albumen bis 5 ‰.
Klinische Diagnose: Nephritis mit nephr. Einschlag.

Datum	Cholesterin im Blutserum	Eiweiß im Blutserum	Na. Cl. im Blutserum	Salyrgan	Besondere Bemerkungen
25. 6. 31	0,294 %	—	—	—	2 ‰ Albumen
26. 6. 31	—	—	—	2 cbcm	gute Diurese
29. 6. 31	—	—	—	2 cbcm	—
1. 7. 31	0,242 %	7,40 %	0,590 %	—	—
3. 7. 31	—	—	—	2 cbcm	—
7. 7. 31	0,224 %	7,68 %	0,620 %	—	—
12. 7. 31	—	—	—	2 cbcm	schlechte Diurese
14. 7. 31	0,170 %	6,87 %	0,50 %	—	salzfreie Kost 2 1/2 ‰
20. 7. 31	0,198 %	—	—	—	Allgemeinkost
22. 7. 31	—	—	—	2 cbcm	—
23. 7. 31	—	—	—	—	Patient bekommt leichtes Gesichtsödem, Atembeschwerden u. Kopfschmerzen
25. 7. 31	0,230 %	8,60 %	0,690 %	—	salzarme Kost
4. 8. 31	0,224 %	—	—	—	—
7. 8. 31	—	—	—	2 cbcm	Oedeme bleiben bestehen
11. 8. 31	0,224 %	8,00 %	—	—	Besserung des Allgemeinzustandes
27. 8. 31	—	—	—	—	Patient verläßt das Krankenhaus
1. 12. 31	—	—	—	—	Wiedereintritt
3. 12. 31	0,250 %	7,85 %	0,588 %	—	—
4. 12. 31	—	—	—	—	Urin 600 cbcm, Wasserzufuhr 750. 9 ‰
5. 12. 31	—	—	—	—	Urin 1000 cbcm, Wz. 950. 3 ‰
7. 12. 31	—	—	—	2 cbcm	Urin 2000 cbcm, Wz. 750.

Datum	Cholesterin im Blutserum	Eiweiß im Blutserum	Na. Cl. im Blutserum	Salyrgan	Besondere Bemerkungen
10. 12. 31	—	—	—	—	Urin 900 cbcm, Wz. 1000
14. 12. 31	—	—	—	2 cbcm	Urin 2800 cbcm, Wz. 1200
20. 12. 31	—	—	—	—	Urin 1100 cbcm, Wz. 1100
21. 12. 31	0,174 %	8,02 %	0,631 %	—	—
25. 12. 31	—	—	—	—	Urin 1100 cbcm, Wz. 1150
27. 12. 31	—	—	—	—	Urin 1000 cbcm, Wz. 1150
28. 12. 31	—	—	—	2 cbcm	Urin 2600 cbcm, Wz. 950
31. 12. 31	—	—	—	2 cbcm	Urin 2500 cbcm, Wz. 1250, Lipoide +
4. 1. 32	—	—	—	2 cbcm	Urin 3700 cbcm, Wz. 1400
—	—	—	—	—	Patient bekommt Oedeme in den unteren Extremitäten, Kopfschmerzen, Urinausscheidung ungefähr gleich Einnahme
7. 1. 32	0,230 %	7,91 %	0,656 %	—	—
7 Uhr	—	—	—	—	30 E. Insulin
10 Uhr	0,230 %	7,98 %	0,600 %	—	—
9. 1. 32	—	—	—	2 cbcm	Oedeme sind zurückgegangen
11. 1. 32	0,167 %	8,03 %	0,668 %	—	—
7 Uhr	—	—	—	—	10 cbcm Atophanyl
10 Uhr	0,167 %	8,05 %	0,626 %	—	—
18. 4. 32	0,186 %	7,0 %	0,660 %	—	—
2. 6. 32	—	—	—	—	40,6 mg
23. 6. 32	—	—	—	—	36,4 mg
2. 9. 32	—	—	—	—	Lipoide im Urin
19. 10. 32	—	—	—	—	Lipoide im Urin
24. 12. 32	Exitus letalis				

Sektions-Diagnose: Sepsis. Gastroenterostomie. Ascites, Oedeme. Eitrige Pericarditis. Hypertrophie des ganzen Herzens (hyaline Degeneration?) Multiple Nierenabscesse.

Der anfängliche Verlauf des 5. Falles zeigt wieder die senkende Wirkung des Salyrgans auf den erhöhten Cholesterinspiegel, dabei diuretische Wirkung des Salyrgan, Besserung des Allgemeinzustandes.

Der weitere Verlauf zeigt ein Ansteigen des Cholesterins im Serum bei Verschlechterung des klinischen Bildes;

weiterhin eine starke Besserung des Allgemeinzustandes ohne Absinken des Cholesterinwertes. Der Patient verläßt mit 0,224% Cholesterin im Serum in gebessertem Zustand das Krankenhaus.

Nach Wiedereintritt Besserung unter Salyrgan-Diurese, Sinken des Cholesterinwertes; dann Verschlechterung mit Anstieg, weiterhin Absinken des Cholesterinwertes bis zur Norm bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes bis zum Exitus letalis (ähnlich den Fällen 3 und 4).

Kochsalz- und Eiweißwert im Serum steigen und fallen gemeinsam, wenn auch nicht immer im gleichen prozentualen Verhältnis und zeigen keinerlei Beziehung zur Höhe des Cholesterinwertes.

Wir haben nun bei diesen Fällen unzweifelhaft eine Einwirkung des Salyrgan auf den Cholesterinspiegel gesehen. In allen diesen Fällen bestand eine pathologische Hypercholesterinämie. Es interessiert nun, ob Salyrgan auch auf normalen Cholesterinwert im Serum einen Einfluß hat.

Wir bestimmten deshalb zuerst bei Versuchspersonen den Cholesterinspiegel im Serum, gaben, wenn er normal war, Salyrgan und bestimmten den Wert wieder. Gleichzeitig wurde, soweit es möglich war, Eiweiß- und Kochsalzwert im Serum bestimmt*).

1. Versuch: Fräulein Klette, 35 Jahre.

Datum	Cholesterin im Blutserum	Eiweiß	Na. Cl.	Salyrgan	Besondere Bemerkungen
9. 6. 31	0,158%	—	—	—	—
13. 6. 31	0,148%	—	—	—	—
15. 6. 31	—	—	—	1 cbcm	Intramuskulär
16. 6. 31	—	—	—	1 cbcm	Intramuskulär
17. 6. 31	—	—	—	1 cbcm	Intramnskulär
18. 6. 31	0,140%	9,06%	0,655%	—	—

2. Versuch: Eugen R., 28 Jahre.

24. 12. 31	0,124%	—	0,650%	—	—
25. 12. 31	--	—	—	1 cbcm	Intramuskulär
27. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	Intramuskulär
29. 12. 31	—	—	---	1 cbcm	Intramuskulär
30. 12. 31	0,128%	—	0,655%	—	—

*) Die Bestimmungen für Cholesterin wurden alle nach der Autenrieth-Funk-Methode, die für Eiweiß mit dem Refraktrometer, die für Kochsalz nach der Bang'schen Methode bestimmt.

3. Versuch: Leo R., 39 Jahre.

Datum	Cholesterin im Blutserum	Eiweiß im Blutserum	Na. Cl. im Blutserum	Salyrgan	Besondere Bemerkungen
24. 12. 31	0,136 %	—	0,560 %	—	—
25. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	Intravenös
27. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	Intravenös
29. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	Intravenös
30. 12. 31	0,132 %	—	0,560 %	—	—

4. Versuch: St. H., 45 Jahre.

24. 12. 31	0,142 %	—	0,630 %	—	—
25. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	Intravenös
27. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	Intravenös
29. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	Intravenös
30. 12. 31	0,138 %	—	0,640 %	—	Spur Eiweiß im Urin

Vorausgesetzt wurde, daß Salyrgan bei Menschen ohne Wasserretention nicht oder nur in geringem Maße diuretisch wirkt (nach den Versuchen von P. Meyer, Ergebnis zitiert in „Der kolloidosmotische Druck des Blutes"). Aus den Versuchen ergibt sich nun, daß das Salyrgan auf den Cholesterinspiegel an sich keinen Einfluß hat. Die erhaltenen, wenn auch etwas niedrigeren Werte, zeigen Schwankungen nur innerhalb der Fehlergrenze.

Wir untersuchten nun den Einfluß von Salyrgan auf einen experimentell, bzw. alimentär erhöhten Cholesterinspiegel.

Die Versuchsanordnung war folgendermaßen:

Nüchtern wurde zur Cholesterinbestimmung 10 cbcm Venenblut entnommen. Darauf erhielten die Versuchspersonen lipoidreiche Mahlzeit, bestehend aus ¼ Ltr. Sahne, 50 g Butter, 1 Ei, eine Scheibe Brot, 3½ bzw. 4 Stunden später erfolgte nochmals eine Blutentnahme zur Cholesterinbestimmung. Dieser Zeitabschnitt wurde gewählt, weil der Blutcholesterinspiegel nach Nahrungsaufnahme ungefähr nach 3 Stunden seinen höchsten Wert erreicht hat.

5. Versuch: Margarete Schiepke, 18 J. (Neurose) (mit Fettfrühstück).

Datum	Cholesterin im Blutserum	Eiweiß im Blutserum	Na. Cl. im Blutserum	Salyrgan	Besondere Bemerkungen
22. 6. 31	0,150 %	9,80 %	0,600 %	—	—
8 Uhr	—	—	—	—	Fettfrühstück
11,30 Uhr	0,200 %	über 9,80 %	0,650 %	—	—

Datum	Cholesterin im Blutserum	Eiweiß im Blutserum	Na. Cl. im Blutserum	Salyrgan	Besondere Bemerkungen
24. 6. 31					
8 Uhr	—	—	—	1 cbcm	Fettfrühstück
11,30 Uhr	0,180 %	9,98 %	0,640 %	—	—
4. 7. 31					
9 Uhr	—	—	—	—	Fettfrühstück
12 Uhr	0,220 %	mehr als 10 %	0,580 %	—	—
4. 7. 31	—	—	—	1 cbcm	Intravenös
5. 7. 31	—	—	—	1 cbcm	Intravenös
6. 7. 31	—	—	—	1 cbcm	Intravenös
6. 7. 31					
8 Uhr	—	—	—	—	Fettfrühstück
11,30 Uhr	0,180 %	über 10 %	0,620 %	—	—
6. Versuch: E. R. (mit Fettfrühstück).					
24. 12. 31	0,124 %	—	0,650 %	—	—
8 Uhr	—	—	—	—	Fettfrühstück
11 Uhr	0,220 %	—	0,640 %	—	—
25. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	—
27. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	—
29. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	—
30. 12. 31	0,128 %	—	0,655 %	—	—
8 Uhr	—	—	—	—	Fettfrühstück
11 Uhr	0,196 %	—	0,650 %	—	—
31. 12. 31	0,124 %	—	0,650 %	—	—
8 Uhr	—	—	—	1 cbcm	Fettfrühstück
11 Uhr	0,200 %	—	0,650 %	—	—
7. Versuch: L. R. (mit Fettfrühstück).					
24. 12. 31	0,136 %	—	0,560 %	—	—
8 Uhr	—	—	—	—	Fettfrühstück
11 Uhr	0,198 %	—	0,570 %	—	—
25. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	—
27. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	—
29. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	—
30. 12. 31	0,132 %	—	0,560 %	—	—
8 Uhr	—	—	—	—	Fettfrühstück
11 Uhr	0,190 %	—	0,570 %	—	—
31. 12. 31	0,138 %	—	0,565 %	—	—
8 Uhr	—	—	—	1 cbcm	Fettfrühstück
11 Uhr	0,200 %	—	0,560 %	—	—
8. Versuch: St. H. (mit Fettfrühstück).					
24. 12. 31	0,142 %	—	0,63 %	—	—
8 Uhr	—	—	—	—	Fettfrühstück
11 Uhr	0,190 %	—	0,630 %	—	—

Datum	Cholesterin im Blutserum	Eiweiß im Blutserum	Na Cl. im Blutserum	Salyrgan	Besondere Bemerkungen
25. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	—
27. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	—
29. 12. 31	—	—	—	1 cbcm	—
30. 12. 31	0,128 %	—	0,640 %	—	—
8 Uhr	—	—	—	—	Fettfrühstück
11 Uhr	0,184 %	—	0,640 %	—	—

Die Ergebnisse zeigen, daß der durch einmalige Fettgabe erhöhte Cholesterinspiegel nach Salyrgangaben (sowohl nach einmaliger Gabe, wie nach wiederholten Injektionen) nicht ganz seine beim Leerversuch erreichte Höhe hat; aber es besteht einerseits die Möglichkeit, daß die Kurve, die der Cholesterinwert der alimentären Cholesterinämie physiologisch zeigt, zeitlich etwas später kulminiert, andererseits liegen die Abweichungen innerhalb der Fehlergrenze. Die Salyrgangaben beeinflussen also einen physiologisch normalen Cholesterinstoffwechsel nicht.

Wir untersuchten den Cholesterinwert einer Schwangeren, ausgehend von dem Gedanken, daß dieser Wert labiler sei als unter normalen Umständen. Wir finden den Wert bei Schwangeren, besonders in den letzten Monaten, stark erhöht, doch tritt nach der Geburt ein rasches Absinken ein. In unserem Falle war es kein erhöhter Wert, die Schwangere befand sich etwa gegen Ende des zweiten Monats. Klinische Diagnose: Basedow, Lues.

9. Versuch: H. H. (Gravida).

Datum	Cholesterin im Blutserum	Salyrgan	Bemerkungen
24. 2. 33	0,162 %	2 cbcm	Intravenös
25. 2. 33	—	2 cbcm	Intramuskulär
26. 2. 33	—	2 cbcm	Intramuskulär
27. 2. 33	0,118 %	—	—

Unsere Beobachtungen zusammenfassend können wir nun sagen: es gelingt durch Salyrgangabe bei einer Störung des Lipoidstoffwechsels den Cholesterinwert im Serum zu senken. Diese Senkung ist unabhängig von der Diuresewirkung des Salyrgan und steht in keinerlei Beziehung zur Aenderung der anderen Krankheitssymptome und läßt deshalb keinen Schluß auf den Verlauf der Krankheit zu.

Das Salyrgan wirkt nicht auf einen normalen oder alimentär erhöhten Cholesterinspiegel.

Es hat nach einmaliger Beobachtung eine stark senkende Wirkung auf den Cholesterinwert einer Schwangeren.

Wir sehen also unzweifelhaft eine Einwirkung von Salyrgan auf das Cholesterin im Serum. Ob das Sinken des Wertes durch eine gesteigerte Ausscheidung des Cholesterins von Seiten der Galle bzw. der Leber oder durch eine verminderte Cholesterinbildung im Körper bewirkt wird, können wir nach unseren Untersuchungen und Beobachtungen nicht entscheiden. Wir werden versuchen, durch weitere Untersuchungen eine endgültige Erklärung für unsere Beobachtungen zu finden.

Literaturverzeichnis

Abelous et Soula: Fonction cholestérinogène de la rate. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, 13. 1920.

— Sur la formation de la cholestérine dans la pulpe splénique in vitra. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Bd. 83, 16. 1920.

Abderhalden, E. und Diels: Ber. 36, 3179 (1903); 37, 3092 (1904).

Anitschkow, N.: „Die path. Veränderungen innerer Organe bei exp. Cholesterinverfett." Dt. Med. Wo. 1913, 16.

Aschoff, L.: Zur Morph. der lipoid. Substanzen. Beitr. Path. Anat. 47, 1910.

Autenrieth und Funk: Münch. Med. Wo.-Schr. 1913, 23.

Bang, I.: Ueber Lipaemie. Biochem. Zeitschr. 1918, 90, 91.

— Ueber Cholesterinämie 1918, 91.

Berberich: J.: Neue Untersuchungen über den Cholesterinstoffwechsel. Klin. Wo.-Schr. 1914, 44.

Beumer, H.: Gibt es einen intermediären Cholesterinabbau? Dt. Med. Wo.-Schr. 1925, 6.

Bing, H. und Heckscher: Die quantitative Bestimmung des primären Aether-Extraktes des Blutes. Biochem. Ztschr. 1925, 158.

Bloor, W. R.: Cholesterin und Cholesterinester im Menschenblut. J. of biol. Chem. 1917, 31.

Bürger, M.: Zur Lipoid-Chemie des Blutes. Berliner Klin. Wo.-Schr. 1913, 3.

Cantieri, C.: Stoffwechsel und biol. Funktionen des Cholesterin. Riv. crit. di clin. 33—34.

Chalatow, S.: Die anisotrope Verfettung. Jena 1922.

Chauffard, A.: Les dépots locaux de cholestérine et leurs rapports avec la cholestérinémie. Rev. de méd. 1911 Oktobre.

— Guy Laroche et Grigaut: Ann. de méd. 1920, 8.

Conradi: Inaug.-Dissert. Jena 1775.

Denis, W.: Cholesterin im menschlichen Blut. J. biol. Chem. 1917, 29

Devenargas, A.: Ueber Cholesterinstoffwechsel. Diss. Berlin 1926.

Dewey, K.: Exp. hypercholesterolaemia. Arch. of int. med. 1916 Juni.

Fahr, Th.: Ueber Nephrose. Dt. Arch. Klin. Med. 1918, 125.

Feigl, J.: Ueber das Vork. u. die Verteilg. von Fetten u. Lipoiden im Blut nach Blutentziehung. Bioch. Ztsch. 115.

Gappe: Lipoidmengen des Blutes bei Reizkörpertherapie. Münch. Med. Wo. 1921, 68.

Grigaut, A.: Le cycle de la cholestérinémie. Paris Steinheil 1913.

Groß, O.: Das Cholesterin. Klin. Wo. 1923, 5.

Großmann, M.: Novasurol und Salyrgan. Med. Klin. 1925.

Henes, E.: Untersuch. über den Cholesteringehalt des menschl. Blutes bei inn. Erkr. Dt. Arch. Klin. Med. 1931, 61.

Hermann und Neumann: Ueber den Lipoidgehalt des Blutes normaler und schwangerer Frauen. Bioch. Ztschr. Bd. 63.

Hoppe-Seyler: Dt. Arch. Klin. Med. 1927, 56.

Hueck, W.: Ref. über den Cholesterin-Stoffwechsel. Verh. path. Ges. 1925, 18.

Iffkutz und Végh: Ueber die diuretische Wirkung org. Quecksilberverbind. Naunyn-Schm. Arch. 1928, 138.

Kawamura, R.: Die Cholesterinverfettung. Jena 1911.

Klemperer, G.: Ueber Verfettung der Nieren. Dt. Med. Wo. 1909, 3.
— Ueber Lipaemie bei Diabetes. Verh. f. inn. Med. Berlin 1910.
— und Umber: Zur Kenntnis der diabetischen Lipaemie. Ztsch. Klin. Med., Bd. 61, 145.

Kürten, H.: Cholesteringehalt während Gravidität und Puerperium. Klin. Wo. 1924, 27.

Leupold, E. und Bogendörfer: Die Bedeutung des Cholesterins bei Infektionen. Dt. Arch. Klin. Med. 1922, 140.
— Ueber das Blutcholesterin. Ztrbl. f. Path. 1923, 33.

Lifschütz, J.: Zur Analyse des Cholesterin. Ztsch. f. phys. Chem. 1917, 51.

Löwenthal, K.: Zur Frage der Lipoidnephrose. Beitr. path. Anat. 1928, 79.

Mannfeld: Studien über die Physiol. u. Path. der Fettverdauung. Arch. ges. Phys., Bd. 79, 46.

Maxwell, J.: The blood cholesterol in nephritis. J. of med. 21, 82.

Mauthner und Suida: Monatsschriften, 17, 4143.

Meyer, H. H.: Ueber die Beziehung zwischen den Lipoiden und pharmakol. Wirkung. Münch. Med. Wo. 1909, 31.

Meyer, Paul: Der osmotische Druck des Blutes. Ztschr. f. Klin. Med. 1931, 115.

Möller, H.: Bemerkungen über Cholesterindigitonid. J. biol. Chem. 1917, 30.

Morawitz, P.: Blutplasma und Blutserum. Handb. d. Biol., Bd. 4.

Müller, J.: Ueber die Verteilung des Quecksilbers auf die verschied. Organe nach Salyrgan-Injektion. Dt. Med. Wo. 1928.

Munk, F.: Path. und Klin. der Nephrosen. Berlin 1918.

Neißer und Derlin: Ueber Lipaemie. Ztschr. f. klin. Med. 51, 428.

Port: Ueber Cholesterinaemie bei Nephropathien. Dt. Arch. f. klin. Med. 1918, 128; 1932, 174.

Pribram, H.: Ueber den Cholesteringehalt des menschlichen Blutserum. Ztrbl. f. inn. Med. 1915, 36.
— Prager med. Wo. 1912, 205.

Richter-Quittner: Ueber die Verteilung des Cholesterin und seiner Ester auf Blutkörperchen und Plasma unter physiol. und pathol. Bedingung. Jena Arch. f. inn. Med. 1920, 1.

Rosenthal, F.: Ueber Cholesterin-Verarmung der menschlichen roten Blutkörperchen. Dt. Med. Wo. 1919, 21.

Rothschild, M.: Der Cholesterin-Stoffwechsel des Blutes und einiger Organe im Hungerzustand. Beitr. zur path. Anat. 1914, 60.

Sakai: Zur Pathogenese der Lipaemie. Biochem. Ztschr. 1919, 62.

Saxl und Becker: Ueber die Beeinflussung der nephrot. Albuminurie durch die Hg.-Diuretika. Wie. Klin. Wo. 1928, 4.

Schippers, J.: Bestimmungen der Blutlipoide nach Bang. Jhrb. für Kinderh. 1920, 63.

Schönheimer, R.: Ueber die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen. Virch. Arch. 1924, 249.

Schultz, A.: Ueber Cholesterinverfettung. Verh. dt. Path. 1925.

Schulz, F.: Stoffwechsel der Cholesterine. Handb. der Biochem. 1925, 8.

Stepp, W., Ueber den Cholesteringehalt des Blutserums bei Krankheiten. Münch. med. Wo. 1918, 29.

Stern, R.: Ueber die klin. Bedeutung des Cholesterins in der Galle und im Blutserum. Habil. Schr. Breslau 1926.

Thannhauser, S.: Ueber den Cholesterinstoffwechsel. Dt. Arch. klin. Med. 1923.

— Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München 1929.

Versé, M.: Ueber experimentelle Lipo-Cholesterinaemie. Beitr. zur path. Anat. 1917, 63.

— Ref. über den Cholesterin-Stoffwechsel. Verh. dt. path. Ges. 1925.

Volhard, F.: Die Nephrosen. Berlin 1931.

Wacker, L. und Hueck: Chem. und morphol. Untersuchung über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. f. experiment. Path. und Pharm. 1913, 71.

— Ueber die Beziehungen des Cholesterin zum intermediären Fettstoffwechsel. Biochem. Ztschr. 1919, 100.

Weltmann, O. und Biach: Zur Frage der experiment. Cholesteatose. Ztschr. f. experiment. Path. und Ther. 1913, 14.

Windaus, A.: Habil.-Schrift Freiburg 1903.

— Nachr. d. Ges. f. Wiss. Göttingen 1919, 1925.

Lebenslauf

Judith Maria Rüger, katholisch, wurde am 15. April 1906 in Obersiegsdorf, Bez. A. Traunstein (Oberbayern), als Tochter des Apothekenbesitzers Leonhard Rüger und seiner Ehefrau, Maria Antonie, geb. von Puchbeckh, geboren. Ich besuchte vom Jahre 1912 bis 1922 die Vorschule bzw. das Lyzeum des Institutes der Englischen Fräulein zu Nürnberg, von 1922 bis 1925 das Städtische Mädchenrealgymnasium in Nürnberg und erwarb dort im April 1925 das Reifezeugnis. Nach zwei Semestern Medizinstudium in München besuchte ich von Mai 1926 bis August 1927 die Hochschule für Musik in Berlin. Nach drei weiteren vorklinischen Semestern an der Universität Berlin bestand ich im März 1929 das Physikum in Berlin. Nach sechs klinischen Semestern in Erlangen, Düsseldorf und Berlin beendete ich am 15. Juni 1932 das Staatsexamen der Medizin in Berlin. Am 15. Juni 1932 begann ich das praktische Jahr an der IV. Medizinischen Universitätsklinik in Berlin bei Geheimrat Prof. Dr. G. Klemperer auf der ersten inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Moabit.

Berliner Spezial-Druckerei G. m. b. H.
Berlin NW 21, Alt-Moabit 105.